



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen Kliniska Vetenskaper

Diabetes Mellitus hos Australisk terrier och Border collie

Hanna Palmqvist

Uppsala

2011

Examensarbete inom veterinärprogrammet

ISSN 1652-8697

Examensarbete 2011:42

Diabetes Mellitus hos Australisk terrier och Border collie

Hanna Palmqvist

*Handledare: Tove Fall, Institutionen för Kliniska vetenskaper, SLU och
Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, KI*

Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska Vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2011
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

*Nyckelord: Insulin, Betaceller, Pankreas, Hund, Diöstrus, Löp, Progesteron,
Hyperadrenokortisism, Glukokortikoider, Endokrinologi, Hypotyreooidism*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2011:42*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|--|-----------|
| SAMMANFATTNING..... | 4 |
| SUMMARY | 5 |
| INTRODUKTION..... | 6 |
| Syfte | 6 |
| BAKGRUND | 6 |
| Fysiologi | 6 |
| Diabetes mellitus | 7 |
| Epidemiologi och karakteristika av sjukdomen hos hund | 7 |
| Klassificering | 7 |
| Progesteron | 8 |
| Hyperadrenokortisism och glukokortikoidbehandling | 10 |
| Hypotyreoidism | 11 |
| Exokrin pankreatit och immunmedierad betacells destruktions..... | 12 |
| MATERIAL OCH METOD | 14 |
| RESULTAT | 16 |
| Ålder och könsfördelning | 17 |
| Sjukdomsutveckling i förhållande till lopp..... | 17 |
| Behandling, behandlingsresultat samt överlevnad..... | 18 |
| Tidigare och pågående sjukdomar eller behandlingar | 20 |
| DISKUSSION..... | 23 |
| Slutsats | 24 |
| REFERENSER | 26 |

SAMMANFATTNING

Diabetes mellitus (DM) är en allvarlig sjukdom som blir vanligare hos människor såväl som hos våra husdjur. Trots många års forskning är etiologi och patogenes hos hund inte klarlagd. Studier har visat att vissa raser har större benägenhet att utveckla sjukdomen samt att tikar är överrepresenterade i okastrerade populationer. En studie över den svenska hundpopulationen (Fall et al, 2007) visade även att andelen tikar bland de drabbade varierar mellan olika raser, vilket kan tyda på att etiologin skiljer sig mellan raserna. Kunskap om detta skulle kunna påverka behandlingsstrategi och prognos.

Ett internationellt fastställt klassificeringssystem för DM hos hund saknas. Genom bland annat stora journalstudier har man dock satt sjukdomen i samband med andra sjukdomar och tillstånd som till exempel diöstrusperioden hos tikar, progesteronbehandling, pankreatit, hyperadrenokortisism (HAC), kortikosteroidbehandling och hypothyreoidism. I detta arbete har journaler från hundar med DM av raserna Australisk terrier (AT) och Border collie (BC) studerats med hänseende på dessa sjukdomsfaktorer. Även tidsaspekter såsom antal dagar från symtomdebut till diagnos och åtgärd samt från löp till symtomdebut studerades och jämfördes raserna emellan.

Liksom förväntat visade det sig finnas en statistiskt signifikant skillnad mellan andelen tikar av de drabbade i de båda raserna ($p=0,001$). Samtliga tikar i båda raserna fick de första symtomen under diöstrusperioden. Tjugofem procent av AT tikarna respektive 40 % av BC tikarna tillfrisknade efter kastration. AT hade i större utsträckning HAC tillsammans med diabetes än BC hade ($p=0,02$). HAC var den enda sjukdomen med statistiskt signifikant skillnad i förekomst raserna emellan.

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a syndrome that is becoming more common amongst humans as well as our pets in today's thriving society. Despite many years of research regarding the disease in dogs, the etiology and pathogenesis remains incompletely understood. Studies have shown that some breeds are more prone to develop the disease and also that females are overrepresented. In a Swedish study (Fall et al, 2007) of DM in dogs, it was also shown that there is also a difference in the proportion of females between the different breeds, which could indicate that the etiology might differ between breeds. Further knowledge about this could affect the prognosis and strategy of treatment.

There is no internationally accepted system to classify DM in dogs. From the results of large-scale studies of medical records a connection has been proposed between the syndrome and a number of concurrent disorders and conditions such as the luteal phase in bitches, progesterone treatment, pancreatitis, hyperadrenocorticism (HAC), corticosteroid treatment and hypothyroidism. In the present study the medical records from a number of Australian terriers and Border collies diagnosed with DM has been studied with regard to these factors. Also other aspects as the number of days from the onset of symptoms to diagnosis and treatment and from heat to onset of symptoms was taken into account and compared between the two breeds.

As expected there was a statistically significant difference in the proportion of females between the two breeds ($p=0,001$). All females of both breeds had their first onset of symptoms during the luteal phase. Twenty five percent of the AT females and 40 % of the BC females recovered from the disease following castration. HAC was the only concurrent disorder, which with statistically proven significance ($p=0,02$) could be shown to be more common in one of the breeds, namely the Australian terrier.

INTRODUKTION

Diabetes mellitus (DM) är en av hundens vanligaste endokrina syndrom. Förekomsten av sjukdomen är ökande hos hund (Guptill, 2003), liksom hos människa. Orsaken till den ökade prevalensen är osäker då etiologi och patogenes hos hund inte är helt klarlagda. Guptill diskuterade bland annat förändringar i diet hos hund till en mer kolhydratrik sådan som en möjlig orsak. Vissa raser drabbas oftare än andra av DM. Det har även konstaterats att tikar i allmänhet löper större risk att drabbas än handjur i populationer med hög andel okastrerade djur. Fall et al (2007) konstaterade i en studie över DM i den svenska hundpopulationen att det inte bara föreligger en köns- och raspre disposition; kvoten tikar/handjur skiljer sig också mellan raserna, något som inte har diskuterats tidigare i litteraturen. Detta faktum väcker frågan om olika raser drabbas av diabetes av olika orsaker. Kanske skiljer sig även typen av diabetes raser emellan. I så fall skulle kunskap om detta kunna påverka behandlingsstrategi och prognos.

Syfte

Att genom en retrospektiv studie av journaluppgifter från diabetesdrabbade hundar inom raserna Border collie och Australisk terrier undersöka om markörer för faktorerna bakom sjukdomsuppkomsten skiljer sig mellan raserna och därmed kunna dra slutsatser om huruvida typen av diabetes kan variera mellan hundraser.

BAKGRUND

Fysiologi

Glukos är en av de viktigaste energikällorna för däggdjursceller. Det är en monosackarid som fås direkt ifrån födan eller via syntes i exempelvis levern. Vid födointag tas glukos upp från tarmen och kommer via portavenen till levern. I levern lagras glukos i form av glykogen eller omvandlas till triglycerider. Merparten av den glukos som via portablodet passerar genom levern tas upp där, men glukos från cirkulationen tas även upp av andra celler såsom muskelceller, som lagrar det som glykogen, samt av fettceller, som omvandlar glukos till triglycerider. Detta sker under påverkan av hormonet insulin. Då upptag från tarmen ej längre sker och glukosnivån i blodet sjunker (svält) börjar kroppen använda sig av den lagrade energin. Levern är en av de viktigaste aktörerna vid upprätthållandet av normalt blodglukos i detta stadium dels genom glykogenolys och dels genom glukoneogenes. Blodsockerregleringen sker primärt via insulin och glukagon från pankreas beta- respektive alfaceller. Under längre perioder av fasta medverkar även kortisol från binjurebarken och tillväxthormon från adenohypofysen i glukosregleringen (Sjaastad et al, 2003).

I däggdjursceller transporteras glukos över cellmembranet med hjälp av två klasser av transportproteiner: natriumberoende glukotransportörer och facilitativa glukotransportörer (GLUT) (Mueckler, 1994). Transportproteiner (framförallt GLUT-2) i bukspottkörtelns betaceller transporterar hela tiden glukos över cellmembranet så att koncentrationen intracellulärt hålls i nivå med den extracellulära. På så vis kan betacellerna känna av glukoskoncentrationen i kroppen och reagera på en höjning genom att frisätta insulin. Isoformen GLUT-4 finns i muskel- och fettvävnad och är den huvudsakliga insulinresponsiva medlemmen i gruppen, vilket därmed gjort den till den mest studerade inom

diabetesforskningen (Zhao & Keating, 2007).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus är en metabol störning som har en multifaktoriell etiologi. Sjukdomen karakteriseras av kronisk hyperglykemi och störningar i kolhydrat-, fett- och proteinmetabolismen till följd av en defekt i insulinsekretionen, insulinets verkan i dess målorgan eller av en kombination av dessa (World Health Organisation, 1999).

Epidemiologi och karakteristika av sjukdomen hos hund

Diabetes drabbar framför allt hundar i åldrarna fem till tolv år (Wilkinson 1960, Davison et al, 2005), med viss ras- och könsvariation (Foster, 1975). Flera studier har visat att tikar löper större risk att drabbas än handjur (Fall et al, 2007; Marmor et al, 1982; Guptill et al, 2003). Det finns dock en brittisk studie där detta samband inte kunde verifieras (Davison et al, 2005), vilket antagligen beror på en hög andel kastrerade hundar i den brittiska populationen.

Studier från olika länder har visat på viss variation i raspre disposition, vilket troligen beror på en nationell skillnad i vilka raser som hålls. I Falls et al studie (2007) över hundar i en Agrias försäkringsdatabas visade sig de fem raserna med högst risk vara Australisk terrier, Samoyed, Svensk lapphund, Jämthund och Border collie. Raser med låg risk inkluderade bland andra Golden retriever, Schäfer och Boxer. I en stor amerikansk studie över hundar som diagnostiserats med DM åren 1970-1999 visade sig även där Australisk terrier ha högst risk, följt av Mellanschnauzer och Samoyed. Boxer, Korthårig vorsteh och Airedale terrier var raser med låg risk (Guptill, 2003).

De vanligaste symtomen är: polydipsi, polyuri, viktförlust, polyfagi, kräkningar och katarakt (Foster, 1975; Wilkinson, 1960). Till skillnad från hos människa behöver hundar med diabetes i de flesta fall exogent insulin för sin överlevnad (Ling et al, 1977). Obehandlade hundar kan utveckla ketoacidosis, vilket är ett livshotande tillstånd.

Klassificering

Diabetes mellitus delas hos människa in i (World Health Organisation, 1999):

- Typ 1: Insulinbrist på grund av betacellsdestruktion till följd av autoimmunitet mot dessa eller av okänd orsak (idiopatisk).
- Typ 2: Insulinresistens med relativ insulinbrist eller defekt insulinsekretion med eller utan insulinresistens. Drabbar äldre och majoriteten är överviktiga. Etiologin till denna typ är inte helt klarlagd. Ingen autoimmun reaktion är inblandad och patienterna har inga andra specifika orsaker till diabetes.
- Andra specifika orsaker: Exempelvis genetiska defekter, pankreatit, endokrinopatier såsom Cushing och akromegali samt infektioner som destruerar betacellerna.
- Graviditetsdiabetes: Kolhydratintolerans som leder till hyperglykemi av varierande allvarlighetsgrad. Tillståndet uppkommer eller upptäcks under graviditet. Majoriteten tillfrisknar efter partus.

För DM hos hund finns ingen internationellt fastställd klassificering (Catchpole et al, 2005). Någon motsvarighet till människans typ 2 diabetes existerar inte hos hund (Rand et al, 2004). Den tidigare indelningen för human diabetes i insulinberoende eller icke-insulinberoende, baserat på huruvida patientens tillstånd kräver insulin eller ej, används ibland fortfarande på hund, men då i princip alla hundar med diabetes kräver insulinbehandling för sin överlevnad är denna indelning inte tillfredställande. En annan indelning som föreslagits är: insulinbristdiabetes och insulinresistensdiabetes. Detta system baseras i större utsträckning på etiologin. Insulinbrist diabetes innebär att hyperglykemi föreligger till följd av hypoinsulinemi (Catchpole et al, 2005). Bristen skulle bero på en medfödd hypoplasia eller abiotrofi (förlust av funktion eller degeneration av okänd orsak) av pankreas betaceller, vilket har observerats ge upphov till sjukdom hos hundar under 12 månaders ålder (Atkins et al, 1979), eller en förvärvad förlust av betaceller genom en exokrin pankreassjukdom eller en immunmedierad destruktiv process. Insulinresistens innebär hyperglykemi trots normala insulinnivåer, eller till och med hyperinsulinemi. Detta tillstånd kan uppkomma från någon sorts hormonell störning som motverkar insulinets funktion (Catchpole et al, 2005).

Insulinresistens kan dock i längden utvecklas till insulinbrist. Moran et al (1997) visade i in vitro-försök på speciella betacellinjer från hamster att de höga glukosnivåerna i blodet har en toxisk effekt på betacellerna så att expressionen av insulingenen påverkades irreversibelt efter kronisk exponering för suprafysiologiska glukoskoncentrationer (11,1 mM). Trots tillsatts av somatostatin, som förhindrar insulinsekretion och därmed borde förhindra utmattning av betacellerna, sågs liknande minskningar i genexpressionen, varför slutsatsen drogs att det handlade om glukotoxicitet. Pierluissi & Campbell (1980) drog, i en studie över GH:s påverkan på betacellerna, slutsatsen att en överdriven insulinproduktion i längden kan ge sådana skador att cellernas funktion skadas permanent. Om insulinresistens föreligger i kroppens vävnader utsätts därför betacellerna för skadlig påverkan dels av glukotoxicitet eftersom glukos stannar kvar i blodet och dels av ”utmattning” då insulinproduktionen går på högvarv.

Progesteron

Campbell (1958) konstaterade, i såväl sin egen studie som i flera andra studier publicerade angående DM på 50-talet, att av de drabbade individerna var andelen tikar större än andelen handjur samt att majoriteten av de drabbade tikarna befann sig i den senare halvan av livet. Den högre incidensen hos medelålders och äldre hundar konstaterades i flera andra studier runt den tiden (Foster, 1975; Wilkinson, 1960). Även Wilkinson (1960) observerade att okastrade tikar var överrepresenterade bland DM-patienterna samt att dessa i de flesta fall började visa symptom inom 3 månader efter östrus. Han föreslog också att kastrering kunde vara terapeutiskt eller, i de fall tikens moder utvecklat sjukdomen, förebyggande.

Till skillnad från de flesta andra arter ligger hos tiken serum-progesteron på ungefär samma höga koncentration efter östrus oavsett om tiken blivit dräktig eller ej. Progesteron ligger på en förhöjd nivå under den första månaden efter LH-peaken och sjunker sedan långsamt. Hos den dräktiga tiken sjunker progesteron snabbt de sista två dagarna innan partus medan sänkningen har ett mer utdraget förlopp hos den icke-dräktiga tiken (Concannon et al, 1975).

Pierluissi & Campbell (1980) upptäckte i en experimentell studie att långvarig exponering för tillväxthormon (GH) gav upphov till nedsatt glukostolerans. Försökshundarna hade innan GH-behandlingen normalt insulinsvar på intravenöst tillfört glukos. Under behandlingen, som pågick 32-44 dagar, steg till en början faste-glukosnivåerna till två gånger de normala och faste-insulinnivåerna i blodet steg till 20 gånger det normala. Mot slutet av behandlingsperioden fortsatte glukosnivåerna att stiga medan insulinnivåerna sjönk till de normala och insulin/glukos kvoten sjönk till subnormala nivåer. Efter GH-behandlingen, då hundarna utvecklat diabetes, uppmättes ingen skillnad i insulinnivåerna före och efter glukosadministration (utebliven stimulering). Undersökning av insulinmängden i pankreas efter testets slut visade att försökshundarna bara hade cirka en procent av en normal hunds insulinmängd i cellöarna. Slutsatsen drogs att pankreas betaceller tagit sådan skada av den överdrivna insulinproduktionen under GH-exponeringen att de förlorat sin förmåga att producera insulin. Huruvida betacellernas förmåga påverkats av glukotoxicitet kommenterades inte.

1983 föreslog Eigenmann et al ett samband mellan GH, DM och progesteron. I en studie av 10 tikar, som utvecklat DM i diöstrus, och 11 tikar, som under 2 år behandlats med medroxyprogesteronacetat (MPA) och sedan utvecklat DM, upptäcktes att hundarna hade förhöjda nivåer av GH i tillägg till hyperglykemi och hyperinsulinemi. För att utesluta att GH var förhöjt till följd att hyperglykemi eller hyperinsulinemi testades även tolv andra hundar med DM (hanhundar samt kastrerade tikar). Dessa visade sig ha normala GH-värden. Glukostoleranstest på de 21 tikar som insjuknat under diöstrus eller efter MPA-administration visade på nedsatt tolerans hos samtliga. Ovariehysterektomi (OHE) utfördes på tikarna med diöstrusinducerad DM, varpå GH-värdet sjönk. Vid uppföljande glukostoleranstest hade nästan alla hundars tolerans förbättrats.

I en studie 1994 undersökte Selman et al ursprunget till de förhöjda GH-nivåerna. Försöket utfördes på friska kastrerade tikar som utsattes för en experimentell progestinbelastning varpå både hundarnas GH- och insulinnivåer förhöjdes. Några hundar utvecklade även symtom på akromegali. GH produceras normalt i adenohypofysen. I studien fann man dock inga förändringar i hypofysens storlek eller form. Hypofysektomi minskade inte heller GH i serum. Mastektomi utfördes på ett par av hundarna som hade höga GH-värden samt multipla juvertumörer. Deras GH-värden sjönk inom två timmar till en nivå inom referensområdet. Det visade sig att av undersökta organ var både tumöromvandlad juervävnad såväl som normal de som innehöll högst mängd GH. Trots att flera hundar utvecklade tumörer i juervävnaden kunde dock den uppmätta mängden GH inte kopplas till att vara högre i tumörvävnad än i oförändrad juervävnad. Hos kontrollhundarna hittades GH inte i juervävnaden.

Fall et al (2010) fann i en studie över 63 Jämthundar och Gråhundar att 1) de alla var okastrerade tikar och 2) att medeltiden från löp till symtomdebut var 14 dagar, vilket tyder på att diöstrusdiabetes är den dominerande formen i denna ras. Av de 39 som kastrerades som behandling gick 46 % i remission (tillfrisknade). Det visade sig också att de som gick i remission hade kortare medeltid från symtomdebut till kastration än de som hade persisterande diabetes efter kastrationen. Den höga progesteronkoncentrationen i blodet i diöstrusperioden ger alltså en DM som kan vara reversibel, men ju längre tid hunden går med förhöjd

blodglukoskoncentration desto större blir risken för att sjukdomen blir manifest.

Hyperadrenokortisism och glukokortikoidbehandling

En sjukdom som i flera studier har visats ha samband med DM är Cushing's sjukdom (hyperadrenokortisism, HAC). I en studie över 221 hundar (Hess et al, 2000) hade 23 % diagnosticerats med HAC grundat på anamnes, kliniska symtom och diagnostiskt funktionstest (låg-dos dexametason-hämning eller ACTH-stimulering) eller patologiska fynd. Sextioen procent av hundarna med HAC stod på behandling för sin sjukdom. I en annan studie (Davison et al, 2005) låg andelen diabeteshundar med samtidig HAC endast på sex procent. I den tidigare nämnda studien av Fall et al (2007) visades att hundar med HAC har en nio gånger ökad risk att diagnosticeras med DM jämfört med övriga hundar.

I och med att symtomen vid HAC överensstämmer med symtomen vid DM kan diagnosticeringen av HAC vara svårt vid samtidig DM. Diagnosticeringen försvåras ytterligare av att funktionstester av binjurarna kan påverkas även av icke-adrenala sjukdomar (Kaplan et al, 1995).

I en experimentell studie (Peterson et al, 1984) undersöktes kolhydrat-metabolismen hos hundar med obehandlad HAC genom att mäta basala serumnivåer av glukos och insulin samt genom glukos- och insulintoleranstester. Av de 60 hundarna visade det sig att 38 % hade hyperglykemi med måttlig till grav hyperinsulinemi (grupp 3). Fyrtio procent hade euglykemi (normala glukosnivåer) med lindrig till måttlig hyperinsulinemi (grupp 2). Fem av hundarna (åtta procent) hade även DM med ketoacidosis och visade sig ha relativ insulinbrist (grupp 4). Således hade totalt 85 % av hundarna insulinresistens baserat på att hyper- eller euglykemi uppmättes trots samtidig hyperinsulinemi. Endast åtta hundar (13 %) hade normala basala glukos och insulinnivåer (grupp 1). Sex av dessa hade dock glukosintolerans vid test av detta. Det föreslogs att de olika grupperna av hundar var i olika stadier av grad av minskad insulinkänslighet och glukostolerans till följd av det endogena kortisolöverskottet. Efter tre till tolv månader av behandling av HAC provtogs 20 av hundarna i grupp 2 och 3 på nytt för basala insulin- och glukosnivåer. Det visade sig att alla hundarna hade normala glukosnivåer och endast fyra hade fortsatt höga insulinnivåer. Medelkoncentrationen av insulin bland alla hundar hade dock sjunkit till inom referensområdet. De fem hundarna med diabetes krävde dock fortsatt behandling med exogent insulin trots behandling av deras HAC. Av denna studie kan slutsatsen således dras att hyperkortisolismen vid HAC skapar en reversibel insulinresistens som, om sjukdomen inte behandlas, kan leda till insulinbrist och permanent DM.

Peterson et al (1986) fann i en studie över hundar med obehandlad HAC att leverns glukosproduktion var ökad jämfört med hos friska hundar. Detta föreslogs vara den främsta anledningen till hyperglykemi som ses hos hundar med HAC. Leverns överproduktion av glukos förmodades bero på ett överskott av glukokortikoider dels genom en direkt stimulering av leverns glukoneogenes och glykogenolys och dels indirekt genom att de inducerar insulinresistens i hepatocyterna så att de fortsätter producera glukos trots de förhöjda blodglukosnivåerna.

Även hos människa är DM vanligt hos patienter med HAC. I en studie av Biering et al (2000) visade det sig att 32 % av försökspersonerna med HAC även hade DM. Dirlewanger et al (2000) visade också i en studie på människa att behandling med glukokortikoider inducerar en insulinresistens i levern så att en högre insulinkoncentration krävs i blodet för att hålla glukoskoncentrationen på en normal nivå. Det visade sig även att glukokortikoidbehandling gav en minskad glukosanvändning i kroppen som helhet, vilket tyder på en perifer insulinresistens.

Hypothyreoidism

I en studie av Hess et al (2000) av 221 journaler från diabeteshundar hade fyra procent även diagnosticerats med hypothyreoidism. Ett samband mellan dessa sjukdomar hittades också i en studie över renrasiga beaglar (Hargis et al, 1981). Prevalensen av hypothyreoidism bland normalpopulationen har i två relativt aktuella studier rapporterats ligga runt 0,2 % (Panciera, 1994) eller 0,9 % (uträknat från uppgifter från Dixons et al studie publicerad 1999).

Trots att dessa två endokrina sjukdomar till synes har ett samband är forskningsresultaten kring effekten av brist på tyroideahormon på glukosmetabolismen och insulinaktiviteten i kroppen tvetydiga. Leverns glukosproduktion har vid hypothyreoidism visats vara nedsatt, i försök på råttor (Okajima & Ui, 1979), eller oförändrad, vid försök på minigris (Müller et al, 1988). Okajima & Ui konstaterade i sin studie att både glukoneogenes och glykogenolys påverkades negativt vid hypothyreoidism, vilket visar att tyroideahormon behövs för leverns glukosmetabolism. Känsligheten för insulin har rapporterats vara ökad, minskad eller normal (Dimitriadis et al, 2006). Dimitriadis et al (2006) undersökte insulins funktion i perifer fett- och muskelvävnad hos hypothyreoida kvinnor och fann att fastevärdena för glukos och insulin i blodet var normala, men att båda värdena låg högre i försöksgruppen efter en måltid än hos kontrollgruppen. Försöket visade också att upptaget av glukos i de perifera vävnaderna var lägre hos de hypothyreoida individerna än de med normal tyroideastatus trots att insulinnivån låg högre i försöksgruppen. Därmed kunde det misstänkas att insulinresistens förelåg i dessa vävnader hos de med hypothyreoidism. Denna grupp hade dock även lägre blodgenomströmning genom vävnaderna, vilket inte kunde uteslutas vara en orsak till det lägre glukosupptaget.

I en fallrapport beskrev Ford et al (1993) hur tre hundar, av raserna Siberian husky, Alaskan malamute och Amerikansk eskimåhund, hade diagnosticerats med diabetes två år, ett år respektive tre månader tidigare. Hos de första två hade sjukdomen kunnat kontrolleras med insulin under dessa år, men på senare tid hade de progressivt fått mer uttalad polyuri, polydipsi och blivit tröttare. Den sista hunden hade under hela tiden sedan diagnos haft en svårkontrollerad diabetes och var trött samt hade fått pälsförändringar. Alla tre uppvisade i och med dåligt terapivar på insulinbehandling tecken på insulinresistens enligt de kriterier som författarna anförde. Alla tre hundarna bekräftades hypothyreoida enligt diagnostiska tester och behandling sattes in. Under de följande månaderna kunde insulindosen sänkas och blodglukoshalten kunde kontrolleras på en tillfredställande nivå. Slutsatsen drogs att en pågående hypothyreoidism gav upphov till insulinresistens hos dessa tre hundar.

Få eller inga studier finns där hypothyreoidism visats orsaka DM hos hund. Det har

endast konstaterats att dessa endokrina sjukdomar kan ses tillsammans och möjligen att hypotyroidism kan försvåra glukoskontrollen hos DM-patienter. Det är således inte klart om den ena ger den andra eller tvärtom eller om de kanske uppkommer oberoende av varandra. Det har spekulerats i huruvida sjukdomarna kan ha ett samband genom autoimmunitet. I en studie (Haines et al, 1984) gjord på hundar med hypotyroidism, annan endokrin sjukdom, annan sjukdom samt friska individer undersöktes förekomsten av autoantikroppar mot tyroglobulin. Det visade sig att 37,5 % av de hundar som hade DM hade tyroglobulinantikroppar. Det hade dock även en liknande andel av de hundar som hade andra endokrina sjukdomar eller var släktingar till hundar med hypotyroidism. Av de hundar som hade hypotyroidism hade 58,8 % antikroppar. Betydelsen av detta synbara samband är oklart.

Exokrin pankreatit och immunmedierad betacellsdestruktion

Litteraturen är inte entydig i huruvida pankreatit skulle kunna vara en betydande orsak till diabetes hos hund. En av svårigheterna är att de diagnostiska testerna som vanligen används vid misstänkt pankreatit, aktivitet av enzymerna amylas och lipas, inte har tillfredställande tillförlitlighet (Steiner, 2003). Hess et al (2000) fann i en journalstudie över 221 diabetesfall diagnosen akut pankreatit hos 13 % av hundarna. Tjugo av det totala antalet hundar hade obducerats, dock med en median på 40 dagar efter diagnos. Av dessa fann man subakut eller akut nekrotiserande pankreatit hos fem (25 %), men kronisk fibrotisk pankreatit endast hos en (fem procent). Vidare diskussion angående dessa patologiska fynd fördes inte. Cook et al (1993) gjorde en studie av 101 fall av hundar med diagnostiserad akut pankreatit för att undersöka riskfaktorer för detta och fann att 14 % av hundarna även hade diabetes. En del av hundarna stod på insulinbehandling och andra diagnostiserades med DM i samband med pankreatiten. Det var således inte helt klart om pankreatiten orsakat DM eller om det i själva verket var tvärtom.

Watson et al (2007) undersökte pankreas histologiskt post mortem hos 200 hundar som avlivats av varierande orsaker på fem kliniker. Hos de flesta var anamnesen inte känd. Studien gjordes för att uppskatta prevalensen av kronisk pankreatit i normalpopulationen. Merparten av hundarna var medelålders till äldre. Kronisk pankreatit av varierande grad hittades hos 51 (25,5 %) av hundarna. Fyra (två procent) hade akut pankreatit. Fyrtionio (24,5 %) bukspottkörtlar var för autolyserade för att kunna analyseras. Om dessa uteslöts blev andelen med kronisk pankreatit 34 % och med akut 2,6 %. Endast en med kronisk och en med akut pankreatit hade dessutom DM. Prevalensen var mycket högre än förväntat och det diskuterades om förekomsten av sjukdomen hos hund har underskattats eller om lesionerna som hittades saknade klinisk signifikans. I och med studiens upplägg fanns inte hundarnas anamneser tillgängliga för att ge information om huruvida hundarna haft några symptom som kunde kopplas till fynden. Med tanke på upptäckterna i denna studie kan det alltså ifrågasättas om fynden av pankreatit i samband med DM i andra studier bara är en slump.

Gepts och Toussaint (1967) undersökte pankreas från 30 hundar med DM histologiskt och fann endast fokala tecken på akut eller kronisk pankreatit i ett fåtal av organen. Att dessa lesioner skulle kunnat vara orsaken till den kliniska bilden ansågs inte helt troligt. Huruvida någon eller några av individerna haft symptom på pankreatit framgick inte.

I en studie (Alejandro et al, 1988) över 18 hundar med obehandlad DM undersöktes pankreas histologiskt och med immunofluorescens. Två av hundarna hade tidigare i livet, vid minst ett tillfälle, fått diagnosen pankreatit. Hos dessa två hundar samt ytterligare fyra (totalt 33 %) hittades vid de patologiska eller histopatologiska undersökningarna tecken på akut eller kronisk pankreatit. Om dessa fynd hade orsakat den kliniska bilden kunde dock inte fastställas då det hos en del hundar befanns att vissa lobar av organet hade förändringar som sammanstämmer med pankreatit medan andra var oförändrade förutom en förlust av betaceller. Antalet oförändrade alfa- och deltaceller var normalt i majoriteten av de undersökta organen. Pankreatiten skulle med andra ord kunna vara ett bifynd och betacellsförlusten skulle kunna ha en annan bakgrund. Inflammatoriska cellinfiltrat, huvudsakligen lymfocyter, tydandes på en autoimmun process, hittades i Langerhans cellöar (insulinit) hos sex av 13 (46 %) undersökta organ men däremot kunde autoantikroppar mot cellöar inte hittas i serum. Inte heller kunde de påvisas på kvarvarande cellöar. Det påpekades dock att det skulle tas i beaktande att antalet kvarvarande betaceller var dramatiskt reducerat och att stimuli för immunförsvaret således försvunnit. Det har spekulerats i om eventuella antikroppar mot betaceller i själva verket skulle kunna vara ett sekundärt svar på cellskada till följd av en annan destruktiv orsak, till exempel pankreatit, och inte vara en del av en primär process (Hoenig, 2002).

MATERIAL OCH METOD

Två raser valdes ut från Falls et al undersökning (2007) över hundar med DM registrerade i Agrias databas för att göra en jämförande studie. För att ha bäst chans att hitta skillnader valdes raser med stor skillnad i andelen tikar ur Agria-studien och för att få ett stort material valdes två raser med hög incidens. Det befanns att den ras i Sverige med högst incidens var Australisk terrier. Antalet individer i studien var för litet för att kunna sätta ett säkert procenttal och konfidensintervall över könsfördelningen, men i ett personligt meddelande förklarade Fall att fördelningen mellan könen var jämn. En annan ras med hög incidens, men med hela 98 % (95 % CI: 90-100 %) drabbade tikar, var Border collie. Inom hunddiabetesprojektet (www.hunddiabetes.se) har blodprover och enkäter samlats in från hundar över hela Sverige genom att veterinärer på olika kliniker tog prov på hundar som diagnosticerats med DM under åren 2005-2010. I hunddiabetesprojektet fanns 15 Australiska terriers (AT) och 25 Border collies (BC). Ägarna till dessa hundar hade gett sitt samtycke till medverkan i studien samt svarat på frågor i en enkät som skickades in tillsammans med blodproven. I enkäten efterfrågades vissa bakgrundsfakta såsom: ungefärligt datum när ägaren upptäckt att hunden var sjuk, eventuella andra sjukdomar i hundens liv, tid för senaste löp innan symtomdebut, om insulinbehandling påbörjats, om, och i så fall när, hunden kastrerats, med mera. I vissa fall besvarades enkäten i anslutning till diagnosdatumet, i andra fall togs det upp till flera år senare, varför datumen för till exempel senaste löp inte alltid kan antas vara helt tillförlitligt. I flera enkäter hade ägaren lämnat sådana rutor tomma. För några av hundarna i studien fanns journaler bifogade. Där journaler saknades eller en uppdatering av journalen var önskvärd kontaktades den klinik där blodprovet tagits för att få journalkopior.

För att utöka antalet hundar i detta examensarbete gjordes sökningar i journalsystemen på Djursjukhuset Albano, Regiondjursjukhuset Bagarmossen, Regiondjursjukhuset Strömsholm samt Universitetsdjursjukhuset i Uppsala. Sökningen hade som villkor: BC eller AT samt diagnoskoden EA234 (diabetes mellitus) till EA23421 (diabetes mellitus med ketoacidosis). Fall söktes bakåt i tiden till tidigast 1990. Från de tre förstnämnda djursjukhusen inkluderades dock endast de hundar som diagnosticerats sedan journalsystemen datoriserades i slutet av 90-talet eller början på 2000-talet. Från sökningarna kunde ytterligare tre AT och 21 BC inkluderas i studien.

Från insamlat material har datum för symtomdebut, senaste löp, diagnos, eventuell kastration och avlivning noterats samt eventuella komplikationer, andra sjukdomar, insulinbehandling, remission och total uppföljningstid. Data sammanställdes i en excelfil där beräkningar för de båda raserna gjordes med avseende på ålder vid insjuknande, könsfördelning, antal dagar löp – symtom, symtom – diagnos och överlevnadstid. Vidare beräknades behandlingsfrekvens och dagar symtom – kastration, dels för samtliga hundar inom raserna och dels för grupperingarna ”remission” och ”ej remission”.

Statistiska analyser utfördes av med hjälp av datorprogrammet Stata 11. Analys av värden för parametrarna: ”Dagar löp – symtom”, ”Ålder vid diagnos”, ”Symtom – diagnos” och ”Symtom – OHE” användes Wilcoxons rangsummetest (Mann-Whitneys U-test). Fishers exakta test användes för parametrarna

"Könsfördelning", "HAC", "Katarakt", "Insulinbehandling" och "Remission". För jämförelse av överlevnadskurvorna, för de båda raserna emellan och för de som gick i remission och inte, användes log rank-test.

RESULTAT

För en sammanställning av beskrivande statistik över signalement och kliniska parametrar för båda raserna oavsett kön se tabell 1. För beskrivande statistik över kliniska parametrar för tikarna se tabell 2. Som statistiskt signifikant räknas $p \leq 0,05$.

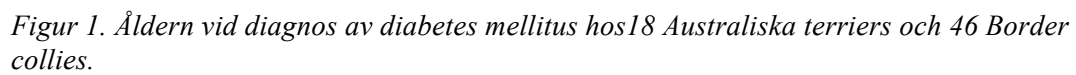
Tabell 1. Beskrivande statistik för signalement och kliniska parametrar hos 18 Australiska terriers och 46 Border collies diagnosticerade med DM. Värden i procent (antal) eller median (interkvartil range, IQR). En AT borttagen från analysen 'Samtidig förekomst av annan endokrin sjukdom eller pankreatit' till följd av osäkerhet i diagnosticeringen

| | Australisk terrier | Border collie | p-värde |
|---|--------------------|----------------|---------|
| Antal | 18 | 46 | |
| Andel tikar | 61 % (11/18) | 96 % (44/46) | 0,001 |
| Ålder (år) | 9,0 (8,1–10,1) | 9,4 (8,4–10,5) | 0,29 |
| Dagar symtom – diagnos | 11,5 (9–23) | 17 (13– 8) | 0,15 |
| Samtidig HAC | 17 % (3/18) | 0 | 0,02 |
| Katarakt | 39 % (7/18) | 22 % (10/35) | 0,22 |
| Samtidig förekomst av annan endokrin sjukdom eller pankreatit | 47 % (8/17) | 4 % (2/46) | <0,001 |
| Ketonuri/ketoacidosis | 11 % (2/18) | 28 % (13/46) | |
| Insulinbehandling | 78 % (14/18) | 64 % (29/45) | 0,38 |

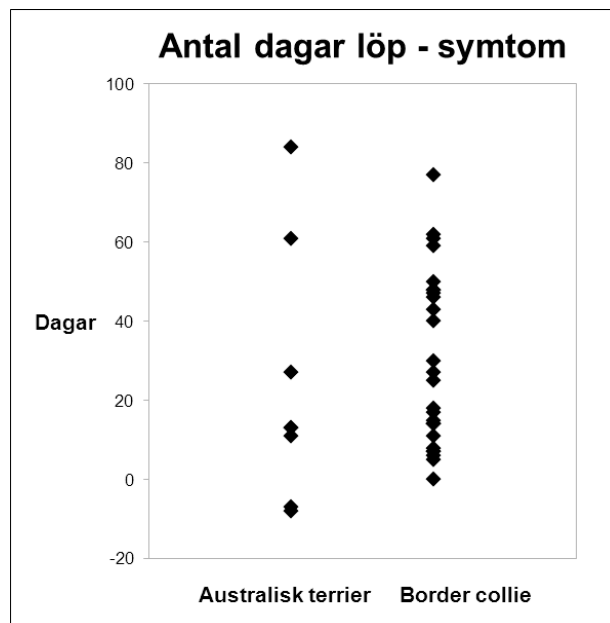
Tabell 2. Beskrivande statistik för kliniska parametrar hos 11 respektive 44 tikar av raserna Australisk terrier och Border collie diagnosticerade med DM. Värden i procent (antal) eller median (IQR). En tik borttagen från analysen 'Samtidig förekomst av annan endokrin sjukdom eller pankreatit' till följd av osäkerhet i diagnosticeringen

| | Australisk terrier | Border collie | p-värde |
|---|--------------------|---------------|---------|
| Antal | 11 | 44 | |
| Dagar löp – symtom | 13 (2–44) | 25 (11–48) | 0,40 |
| Kastrering/Alizinbehandling | 73 % (8/11) | 70 % (31/44) | |
| Dagar symtom – kastration | 11 (9–33) | 26 (20–49) | 0,04 |
| Remission efter kastration | 25 % (2/8) | 40 % (12/30) | 0,68 |
| Samtidig förekomst av annan endokrin sjukdom eller pankreatit | 20 % (2/10) | 5 % (2/44) | 0,15 |

Medelåldern vid diagnos, se figur 1, oavsett kön låg hos AT på 8,92 (median 8,95, IQR 8,1 – 10,1). För BC låg medelåldern på 9,44 (median 9,4, IQR 8,4 – 10,5). Andelen tikar var för AT 61 % (11/18) och för BC 96 % (44/46), könsfördelningen skiljde sig statistiskt mellan raserna ($p=0,001$).



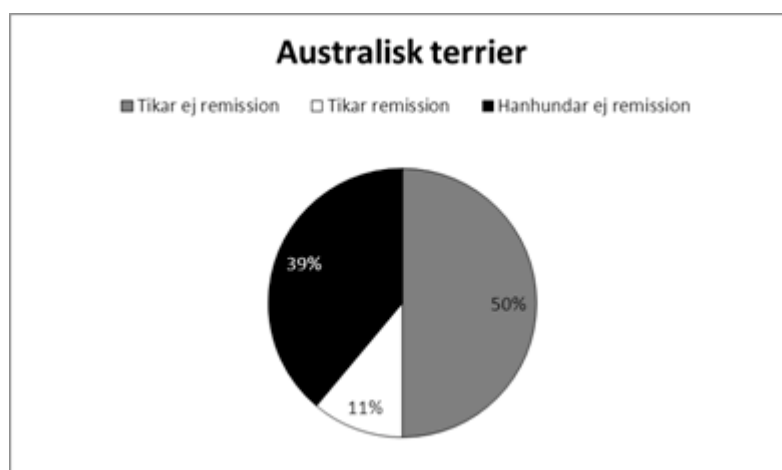
Mediantiden l p till symtomdebut, se figur 2, var hos AT 13 dagar (IQR 2 – 44). Uppgift för detta kunde fås fram ur journalerna hos åtta av de elva (73 %) tikarna. Förutom två av dessa hundar som enligt anamnesen uppvisat symtom cirka en vecka innan l pets slut, utvecklade alla DM inom 90 dagar från l pets slut. Hos BC var mediantiden l p till symtomdebut 25 dagar (IQR 11 – 48). Tjugosju av 44 (61 %) tikar kunde denna uppgift beräknas för. Samtliga utvecklade sjukdomen inom 80 dagar från senaste l p. En av hundarna var dock 50 dagar dräktig när symtomen uppkom, diagnosen ställdes tio dagar senare. Tiken kastrerades tre månader därefter. Hon stod då fortfarande på insulin. Tyvärr finns inga fler journaluppgifter på denna hund efter operationen. Ingen statistisk skillnad i tid l p – symtom kunde visas mellan raserna ($p=0,4$).



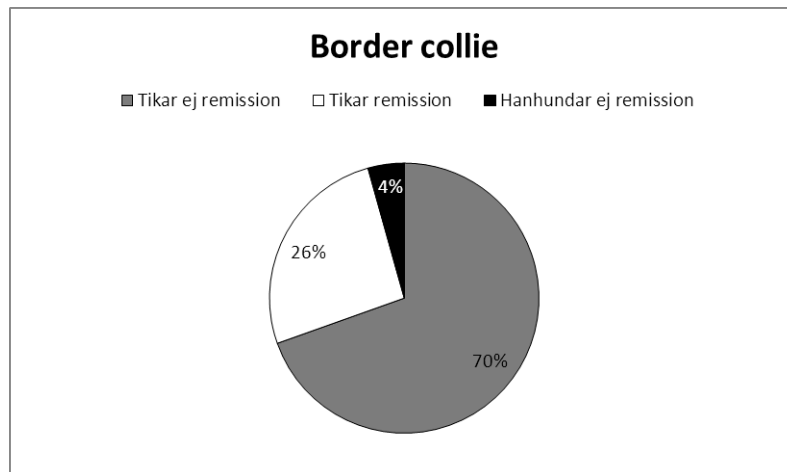
Figur 2. Antal dagar l p till symptom hos åtta tikar av rasen Australisk terrier och 27 av rasen Border collie diagnosticerade med DM.

Behandling, behandlingsresultat samt överlevnad

Sjuttio tta procent av djurägarna hos AT respektive 64 % hos BC valde att behandla sin hund med insulin. Andelen av tik garna som valde att kastrera alternativt avbryta skendr ktigheten med aglepriston (Alizin vet) av AT och BC var 73 % respektive 70 %. Av de hundar som kastrerades/alizinbehandlades blev hos AT två av åtta (25 %) friska därefter, hos BC blev tolv av 31 (39 %) friska efter kastration/alizinbehandling, en återinsjuknade dock två år senare och står därefter på insulinbehandling. Inga hanhundar kastrerades som behandling av DM. Inga hanhundar blev heller friska från sin diabetes. Se figur 3 och 4 f r könsfördelning samt andel tikar som gick i remission.



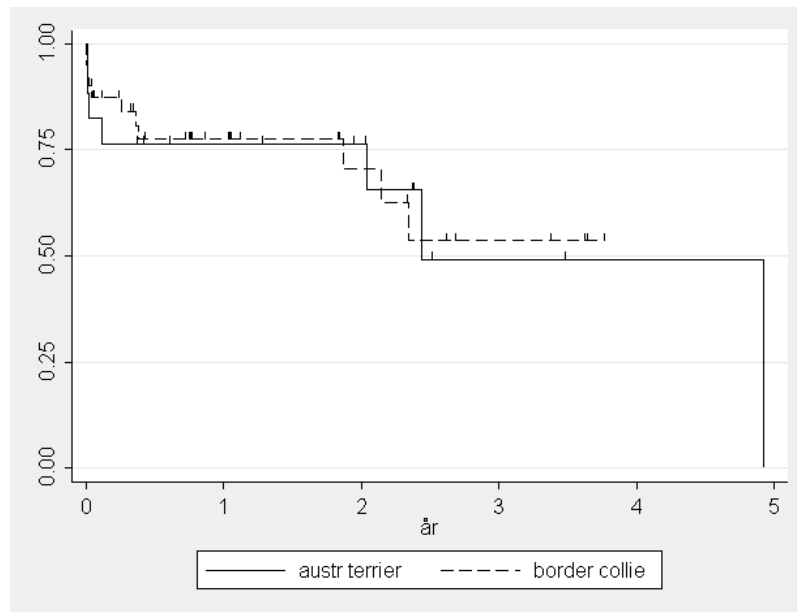
Figur 3. För rasen Australisk terrier andelen tikar vilkas diabetes gick i remission och andelen tikar och hanhundar vilkas sjukdom ej gjorde det.



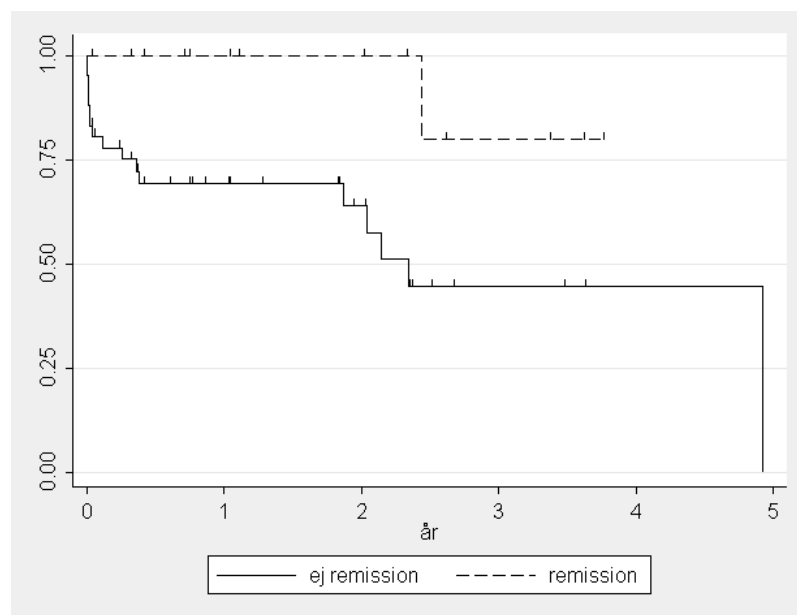
Figur 4. För rasen Border collie andelen tikar vilkas diabetes gick i remission och andelen tikar och hanhundar vilkas sjukdom ej gjorde det.

Mediantiden för antalet dagar från symtomdebut till kastration skiljde sig statistiskt mellan raserna ($p=0,04$). För AT var antalet dagar elva (IQR 9 – 33) och för BC 26 (IQR 20 – 49). Uppdelat i grupper, inom raserna, om vilka som gick i remission och inte, låg siffrorna hos AT på 9,5 dagar för de som gick i remission och 15 dagar för de som inte gjorde det. För BC låg motsvarande siffror på 23,5 respektive 35 dagar. Statistisk analys utfördes inte på dessa värden då antalet tikar av AT ansågs för litet. Då hundarna delades in i grupper om remission eller inte oavsett ras blev mediantiden för antalet dagar från symtomdebut till kastration 22,5 (IQR 10 – 28) respektive 30,5 (IQR 17,5 – 48). Skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p=0,22$).

Medianöverlevnaden för AT var 25,5 dagar och för BC sju dagar. Understrykas skall dock att dessa siffror endast representerar de hundar där avlivningsdatum fanns, vilket innebär åtta av AT och 15 av BC. Kaplan-Meier-kurvor för överlevnaden raserna emellan och för de tikar som gick i remission och de som inte gjorde det ses i figur 5 respektive figur 6. I 17 % av fallen i båda raserna avlivades hunden inom sju dagar från diagnosdatumet.



Figur 5. Rasuppdelad Kaplan-Meier över överlevnaden hos 18 Australiska terriers och 46 Border collies diagnosticerade med DM. Censurerade individer markerade med litet streck.



Figur 6. Kaplan-Meier över överlevnaden hos elva tikar av rasen Australisk terrier och 44 tikar av rasen Border collie uppdelade i två grupper beroende på remission av DM eller inte. Censurerade individer markerade med litet streck.

Tidigare och pågående sjukdomar eller behandlingar

Av andra sjukdomar eller behandlingar som relateras till utvecklandet av DM (se tabell 3) som fanns i anamneserna hade en BC diagnosticerats med akut pankreatit ca 1,5 år innan DM-diagnosen. När DM diagnosticerades hos denna hund hade hunden 3,5 gånger förhöjt S-Lipas, men inga kliniska symtom på recidiv. Även en AT (hankastrat) hade pankreaspåverkan vid DM-diagnosen med 2,5 gånger förhöjt S-Amylas och fyra gånger förhöjt S-Lipas samt hade kräkts och var

nedsatt, men var enligt journalen inte spänd i buken. Tre AT (två tikar, en hanne) hade kräkningar i anamnesen. Två av dem hade det i samband med DM-diagnosen, den ena dock utan förhöjda pankreasenzymer eller tecken på inflammation vid ultraljudsundersökning, den andra var spänd i buken och inappetent, men hade samtidigt ketonkroppar i urinen vilket inte kan uteslutas vara orsak till hundens nedsatta allmäntillstånd. Inga ytterligare diagnostiska tester angående pankreas utfördes. Den tredje hade en period med kräkningar och buksmärta två år före DM-diagnosen. Inga klinisk kemiska tester för pankreasenzymer utfördes, men eventuellt kunde ett tätare område ses mitt i buken på röntgen. Hunden återhämtade sig efter sjukhusvistelsen och gick hem med kostråd.

Av AT var tre stycken diagnosticerade med HAC, den ena, tik, hade obehandlad HAC sedan 1,5 år. Denna hund avlivades några dagar efter DM-diagnosen. Den ena hannen diagnosticerades med HAC ungefär två veckor efter DM-diagnosen, den andra hade obehandlad HAC. Det framgick dock inte under hur lång tid detta hade pågått. En BC diagnosticerades med HAC i samband med DM, denna hund var dock bara ett år gammal och hade kräkningar samt kraftiga förändringar i urinen eventuellt tydandes på urinvägsinfektion. Att dessa samtidiga tillstånd kan ge upphov till en fysiologisk kortisolökning till följd av stress gör att dexametasonhämningstestets, och därmed diagnosens, tillförlitlighet kan ifrågasättas (Kaplan et al, 1995). Vi har i våra analyser bedömt denna hund som icke HAC till följd av detta resonemang.

En AT hade i åtminstone tre perioder på två till fyra veckor under de närmaste två åren före DM-diagnosen stått på behandling med prednisolon på grund av återkommande hudproblem. Två AT (en tik och en hanne) och en BC hade diagnosen hypotyroidism. En AT-tik hade blivit behandlad med medroxiprogesteronacetatinjektioner tre gånger per år i två års tid fram till en månad innan DM-diagnosen. Tre BC hade juvertumörer vid DM-diagnosen.

I journalen från en AT och två BC finns även diagnosen pyometra. AT tiken var svår att ställa in insulindosen till och hade enligt uppgift var i livmodern. För den ena BC tiken står att man upptäckt pyometra vid kastrationen. Det är dock inte angivet exakt vad som setts. Den andra BC tiken var något nedsatt i allmäntillståndet och hade diagnosticerats med DM och pyometra på en remitterande klinik.

Tabell 3. Tidigare/pågående sjukdomar/behandlingar hos 18 Australiska terriers och 46 Border collies i procent (antal) oavsett kön även diagnosticerade med DM

| Sjukdomar/behandlingar | Australisk terrier | Border collie |
|------------------------------|--------------------|---------------|
| HAC | 17 % (3/18) | 0/46 |
| Hypotyreoidism | 11 % (2/18) | 2 % (1/46) |
| Pankreatit | 6 % (1/18) | 2 % (1/46) |
| Kräkning/diarré | 17 % (3/18) | 0/46 |
| Glukokortikoidbehandling | 6 % (1/18) | 0/46 |
| Juvertumörer | 0/11 | 7 % (3/46) |
| Pyometra | 9 % (1/11) | 4,5 % (2/44) |
| Medroxiprogesteronbehandling | 9 % (1/11) | 0/44 |

Totalt hade nio AT (50 %) och tre BC (7 %) uppgift om annan sjukdom, som kan sättas i samband med DM, i anamnesen. En eller två av AT med kräkningar kan dock ifrågasättas om det var pankreatit eller om det var ett symptom på DM. En av BC hade diagnos på HAC som kan ifrågasättas (se ovan). Oavsett om de osäkras med eller inte i de statistiska beräkningarna kan en signifikant skillnad ses mellan raserna ($p < 0,05$). Av tikarna i vardera rasen hade två AT (HAC och hypotyreos) (samt en osäker – pankreatit) (18 % alternativt 27 %) och två BC (hypotyreos och pankreatit) (4,5 %) samtidiga sjukdomar som kan anses vara riskfaktorer för DM. Intressant nog löpte den ena AT vid besöket och de två andra var de med högst antal dagar löp – symptom av AT-tikarna (61 respektive 84 dagar). Inga liknande uppseendeväckande observationer kan dock göras för de två BC tikarna. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. Pyometra har inte tagits med som riskfaktor för DM i dessa beräkningar då detta med endast något undantag tagits upp i litteraturen. Inflammation kan ge upphov till insulinresistens (Shoelson et al, 2006) men då pyometra och DM båda har progesteron i patogenesen det svårt att särskilja om det är progesteron eller inflammation som orsakat DM.

DISKUSSION

Under det senaste 50 åren har diabetesforskningen varit ett hett område då sjukdomen är ett växande problem i vårt välfärdssamhälle. Inte bara hos människa utan även hos våra vanligaste sällskapsdjur, katten och hunden, har prevalensen för sjukdomen ökat kraftigt. Trots alla framsteg finns fortfarande många luckor att fylla. Karakteriseringen av diabetes hos hund skiljer sig från hos människa bland annat genom att de flesta hundar kräver insulinbehandling för sin överlevnad. På så sätt liknar sjukdomen typ 1 diabetes hos människa. Å andra sidan drabbar sjukdomen medelålders hundar, vilket är typiskt för typ 2 diabetes hos människa. Således verkar det inte möjligt att direkt anta att etiologin är lika arterna emellan. Vid studier över litteratur för forskningen inom diabetes hos hund visar det sig att etiologin förefaller vara heterogen även inom arten, vilket kanske inte är så förvånande med tanke på hur heterogen arten är inom sjukdomsförekomst i allmänhet mellan raser. Sedan tidigt inom diabetesforskningen hos hund har det konstaterats att det finns en tydlig raspre disposition för att utveckla sjukdomen. I många studier har även slutsatsen dragits att tikar är mer predisponerade att drabbas. Fall et al (2007) rapporterade dessutom att andelen tikar inom olika raser skiljer sig. Detta är något som inte uppmärksammats tidigare. Med tanke på detta och det faktum att olika raser som sagt även har olika benägenhet att utveckla andra sjukdomar finns det anledning att anta att etiologin till de endokrinologiska störningar som orsakar diabetes också kan variera.

Denna studie är olik tidigare retrospektiva studier av diabetes hos hund genom att bakomliggande faktorer och utveckling av sjukdomen har jämförts mellan två raser. I dagsläget behandlas alla diabetesdrabbade hundar enligt samma strategi. Om det visar sig att olika raser har olika utlösande faktorer bakom sjukdomen och att det är viktigt att finna rätt faktor för att förbättra prognosen skulle det kunna förlänga livet på många hundar.

Det resultaten tydligast visar är att av det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan andelen tikar i de båda raserna ($p=0,001$). Det mest intressanta med hänseende till syftet med detta arbete är kanske att det visade sig finnas en statistiskt signifikant skillnad i förekomsten av HAC. Med tre fall hos AT och inga verifierade hos BC blev p-värdet 0,02 för att detta skulle kunna vara en tillfällighet. Detta skulle alltså kunna tyda på att HAC är en vanligare utlösande faktor av diabetes hos AT. För att säkert kunna fastställa denna teori skulle sjukdomen HAC behöva undersökas inom dessa raser eftersom prevalensen för denna skulle kunna skilja sig mellan raserna och därmed utgöra en confounding faktor. Dock förväntas inte prevalensen av HAC hos AT vara så hög att tre av 18 hundar slumpmässigt skulle ha sjukdomen i populationen som helhet.

Även om skillnaden inte är statistiskt signifikant så kan man utifrån de faktiska siffrorna angående behandlingsfrekvensen med insulin/kastration och antal dagar symtom – diagnos kanske se ett mönster att ägare till AT söker vård tidigare och är mer benägna att försöka behandla sjukdomen. Vad som dock visade sig vara statistiskt signifikant var att AT hade en kortare period mellan symtom och kastration, vilket kanske kan vara en indikation på att även skillnaden i parametern ”Dagar symtom – diagnos” är riktig. Fall et al (2007) visade att tiden symtom – kastration hos Jämthundstikar hade betydelse för om hundens diabetes

gick i remission eller inte. Om diöstrusdiabetes är den vanligaste typen av diabetes hos både BC och AT tikar skulle den kortare tiden symtom till kastration hos AT kunna vara av betydelse för hur siffrorna för remission skiljer sig mellan de båda raserna. I och med att könsfördelningen mellan raserna i studien över Agrias databas (Fall et al, 2007) skilde sig så pass mycket var en av teorierna innan detta arbete påbörjades att AT inte skulle drabbas av diöstrusdiabetes i lika stor utsträckning som BC. Som en följd av detta borde andelen tikar som gick i remission efter kastration också vara markant olika mellan raserna. Trots en viss skillnad (25 % hos AT mot 40 % hos BC) var den inte statistiskt signifikant. Detta indikerar att raserna inte skiljer sig med hänseende till etiologi hos tikar, men i och med det begränsade antalet AT i studien kan det fortfarande finnas en skillnad som skulle blivit tydligare i ett större stickprov. Om man väger samman att AT i denna studie inte blev friska i samma utsträckning som BC samtidigt som AT ändå kastrerades snabbare efter symtomdebuten kan man fundera på varför det såg ut så? Kanske har AT flera underliggande etiologier samtidigt som ger upphov till insulinresistens under lång tid utan att ge kliniska symtom och när det sedan väl gör det har det redan utvecklats till en insulinbrist.

Pankreatit omnämns ofta i litteraturen som en vanlig orsak till diabetes hos hund. I denna studie hittades egentligen inget fall där dessa sjukdomar kunde sättas i säkert samband. En hund av vardera rasen hade, eller hade haft, förhöjda pankreasenzymer i blodet. Ytterligare tre AT hade vissa tecken i anamnesen som stämmer in på pankreatit, men eftersom flera symtom, till exempel kräkning, även är vanligt vid diabetes går det inte att uttala sig mer om betydelsen av detta fynd.

En svårighet vid retrospektiva studier, som denna, är att man inte kan styra vilka prover som tas och anamneserna är inte alltid kompletta i journalerna. Detta gör att osäkerhet uppstår kring till exempel vilka inklusionskriterier som ska gälla för att få med de hundar som, i det här fallet, har pankreatit, men inte de som har mag-tarmsymtom av andra orsaker. En annan felkälla i denna typ av studie är naturligtvis att många av uppgifterna rörande lopp, symtomdebut och så vidare kommer ifrån djurägarna och att de i vissa fall svarat på dessa frågor lång tid efter att symtomen uppkom.

Då raserna jämfördes med avseende på andra tidigare och pågående sjukdomar eller behandlingar oavsett kön kunde en tydlig skillnad ses, men i och med den tydliga tendensen att BC tikar får diabetes efter lopp bör, för att kunna jämföra bakomliggande faktorer mellan raserna, fokus troligen ligga på tikarna, i och med att hanhundarna uppenbarligen inte får sjukdomen av en progesteronpåverkan. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde ses vid jämförelse med bara tikarna. Det är dock svårt att säkert kunna fastställa siffror för detta i och med problemen runt retrospektiva studier, som togs upp i förra stycket, samt att diagnosticeringen för till exempel pankreatit kan vara svår och kanske inte prioriteras i första hand i samband med DM. Dessutom var stickprovet av AT så litet att varje individ ger ett stort avtryck i analyserna.

Slutsats

Andelen tikar som får diabetes mellitus är större hos Border collie än hos Australisk terrier. Tikarna i båda raserna som får diabetes får oftast sjukdomen i samband med lopp och 25 – 40 % tillfrisknar efter kastration. Sett till rasen är HAC

vanligare i samband med diabetes hos AT än hos BC. Ett större stickprov av AT skulle ge ett säkrare resultat.

REFERENSER

- Alejandro, R., Feldman, E.C., Shienvold, F.L. & Mintz, D.H. (1988). Advances in canine diabetes mellitus research: Etiopathology and results of islet transplantation. *J Am Vet Med Assoc* 193(9), 1050-1055.
- Atkins, C.E., Hill, J.R. & Johnson R.K. (1979). Diabetes mellitus in the juvenile dog: A report of four cases. *J Am Vet Med Assoc* 175(4), 362-368.
- Biering, H., Knappe, G., Gerl, H. & Lochs, H. (2000). Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Aust* 27(1), 27-31 (abs).
- Campbell, E.A. (1958). The treatment and control of diabetes in the dog. *The Australian Veterinary Journal* 34, 222-225.
- Catchpole, B., Ristic, J.M., Fleeman, L.M. & Davison, L.J. (2005). Canine diabetes mellitus: Can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia* 48(10), 1948-1956.
- Cook, A.K., Breitschwerdt, E.B., Evine, J.F., Bunch, S.E. & Linn, L.O. (1993). Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc* 203(5), 673-679.
- Concannon, P.W., Hansel, W. & Visek, W.J. (1975). The ovarian cycle of the bitch: Plasma estrogen, LH and progesterone. *Biol Reprod* 13, 112-121.
- Davison, L.J., Herrtage, M.E. & Catchpole B. (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Vet Rec* 156(15), 467-471.
- Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., Boutati, E., Maratou, E., Panagiotakos, D.B., Koukkou, E., Tzanela, M., Thalassinou, N. & Raptis, S.A. (2006). Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 91(12), 4930-4937.
- Dirlwanger, M., Schneider, P.H., Paquot, N., Jequier, E., Rey, V & Tappy, L. (2000). Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 19(1), 29-34.
- Dixon, R.M., Reid, S.W.J. & Mooney, C.T. (1999). Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec* 145(17), 481-487.
- Eigenmann, J.E., Eigenmann, R.Y., Rijnberk, A., van der Gaag, I., Zapf, J. & Froesch, E.R. (1983). Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol* 104(2), 167-176.
- Fall, Tove. Karolinska Institutet, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Stockholm. Personligt meddelande, 2010-03-01.
- Fall, T., Hedhammar, Å., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K.M., Hamlin, H.H., Lindblad-Toh, K., Andersson, G. & Kämpe, O. (2010). Diabetes mellitus in elkhounds is associated to diestrus and pregnancy. *J Vet Intern Med* 24(6), 1322-1328.
- Fall, T., Hansson Hamlin, H., Hedhammar, Å., Kämpe, O. & Egenwall, A. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: Incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med* 21, 1209-1216.
- Ford, S.L., Nelson, R.W., Feldman, E.C. & Niwa, D. (1993). Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 202(9), 1478-1480.
- Foster, S.J. (1975). Diabetes mellitus – A study of the disease in the dog and cat in Kent. *J Small Anim Pract* 16(5), 295-315.

- Gepts, W & Toussaint, D. (1967). Spontaneous diabetes in dogs and cats. *Diabetologia* 3, 249-265.
- Guptill, L., Glickman, L. & Glickman, N. (2003). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Vet J* 165, 240-247.
- Haines, D.M., Lording, P.M. & Penhale, W.J. (1984). Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am J Vet Res* 45(8), 1493-1497
- Hargis, A.M., Stephens, L.C., Benjamin, S.A., Brewster, R.D. & Brooks, R.K. (1981). Relationship of hypothyroidism to diabetes mellitus, renal amyloidosis, and thrombosis in purebred Beagles. *Am J Vet Res* 42(6), 1077-1081.
- Hess, R.S., Saunders, H.M., Van Winkle, T.J. & Ward, C.R. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc* 217(8), 1166-1173.
- Hoenig, M. (2002). Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Moll Cell Endocrinol* 197, 221-229.
- Kaplan, A.J., Peterson, M.E. & Kemppainen, R.J. (1995). Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 207(4), 445-451.
- Ling, G.V., Lowenstine, L.J., Pulley, L.T. & Kaneko, J.J. (1977). Diabetes mellitus in dogs: A review of initial evaluation, immediate and long-term management, and outcome. *J Am Vet Med Assoc* 170(5), 521-530.
- Marmor, M., Willeberg, P., Glickman, L.T., Priester, W.A., Cypress, R.H. & Hurvitz, A. I. (1982). Epizootologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res* 43(3), 465-470.
- Moran, A., Zhang, H-J, Olson, L.K., Harmon, J.S., Poitout, V. & Robertson, R.P. (1997). Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest* 99(3), 534-539.
- Mueckler, M. (1994). Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 219, 713-725.
- Müller, M.J., Mitchinson, P.E., Paschen, U. & Seitz, H.J. (1988). Glucoregulatory function of glucagon in hypo-, eu- and hyperthyroid miniature pigs. *Diabetologia* 31, 368-374.
- Okajima, F. & Ui, M. (1979). Metabolism of glucose in hyper- and hypo-thyroid rats *in vivo*. *Biochem J* 182, 565-575.
- Panciera, D.L. (1994). Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 204(5), 761-767.
- Peterson, M.E., Altszuler, N. & Nichols, C.E. (1984). Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* 36, 177-182.
- Peterson, M.E., Winkler, B., Kintzer, P.P. & Altszuler, N. (1986). Effect of spontaneous hyperadrenocorticism on endogenous production and utilization of glucose in the dog. *Domest Anim Endocrin* 3(2), 117-125.
- Pierluissi, J. & Campbell, J. (1980). Metasomatotrophic diabetes and its induction: Basal insulin secretion and insulin release responses to glucose, glucagon, arginine and meals. *Diabetologia* 18, 223-228.
- Rand, J.S., Fleeman, L.M., Farrow, H.A., Appleton, D.J. & Lederer, R. (2004). Canine and feline diabetes mellitus: Nature or nurture? *J Nutr* 134(8 Suppl), 2072S-2080S.

- Selman, P.J., Mol, J.A., Rutterman, G.R., van Garderen, E. & Rijnberk, A. (1994). Progesterin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology* 134, 287-292.
- Shoelson, S.E., Lee, J. & Goldfine, A.B. (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116 (7), 1793-1801.
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K. & Sand, O. (2003). Physiology of domestic animals. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Steiner, J.M. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33, 1181-1195.
- Unger, R.H. & Grundy, S. (1985). Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 28, 119-121.
- Watson, P.J., Roulois, A.J.A., Scase, T., Johnston, P.E.J., Thompson, H. & Herrtage, M.E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Pract* 48, 609-618.
- Wilkinson, J.S. (1960). Spontaneous diabetes mellitus. *Vet Rec* 72(28), 548-555.
- World Health Organisation Geneva (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
- Zhao, F. & Keating, A.F. (2007). Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics* 8, 113-128.